

Werkingsmechanismen post-COVID

No. 2026/04A1, Den Haag, 13 mei 2026

Achtergronddocument bij:

Post-COVID

Nr. 2026/04, Den Haag, 13 mei 2026



Inhoud

1	Werkingsmechanismen	3
1.1	Veranderingen immuunsysteem.....	3
1.2	Vasculaire veranderingen en veranderingen zenuwstelsel.....	5
1.3	Veranderingen stofwisseling en spieren.....	5
1.4	Veranderingen HPA-as en microbiom	6
1.5	Orgaanschade	6
1.6	Overige factoren	6
1.7	Beperkingen wetenschappelijke literatuur	7
	Literatuur.....	8

1 Werkingsmechanismen

Hoe post-COVID ontstaat en waardoor de klachten voortduren is nog onvoldoende duidelijk. In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende mogelijke werkingsmechanismen beschreven. Het is aannemelijk dat er verschillen bestaan tussen individuen in de werkingsmechanismen die (hoofdzakelijk) een rol spelen en ook dat er bij een individu meerdere werkingsmechanismen naast elkaar kunnen bestaan, die met elkaar kunnen samenhangen en elkaar onderling kunnen beïnvloeden.^{1,2}

Dit achtergronddocument gaat in op die mogelijke werkingsmechanismen van post-COVID die frequent worden beschreven in de wetenschappelijke literatuur.

De commissie heeft de wetenschappelijke literatuur beoordeeld tot 1 november 2025.

1.1 Veranderingen immuunsysteem

1.1.1 Immuundisregulatie en chronische inflammatie

Verschiedende bevindingen bij mensen met post-COVID bieden aanwijzingen voor immuundisregulatie. Dit betreft onder andere onderzoeken die veranderingen in verschillende typen cellen van het immuunsysteem rapporteren, zoals veranderingen in T-cellen, B-cellen en monocytten, en onderzoeken die veranderde niveaus van cytokines beschrijven.³⁻⁹ Naast chronische inflammatie zouden in het kader van de immuundisfunctie specifiek ook een tekortschietende immuunrespons in de acute fase van de SARS-CoV-2 infectie en uitputting van immuuncellen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van post-COVID.^{3,9-11} Ook zijn er aanwijzingen voor disregulatie van het complementsysteem.^{4,9,12} Het complementsysteem speelt onder andere een rol bij de afweer tegen micro-organismen.¹²

1.1.2 Virale persistentie

Ook virale persistentie, mogelijk als gevolg van immuundisfunctie,^{4,9,10,13-15} zou een rol kunnen spelen.^{3,4,6,9-11,13-17} Zo zijn bij mensen met post-COVID bijvoorbeeld tot langere tijd na de infectie virale eiwitten en/of RNA gevonden in lichaamswefsels, ontlasting, urine of het bloed.^{3,6,14,16,17} Mogelijk leidt virale persistentie tot chronische stimulatie van het immuunsysteem.^{6,9-11,13-15,18} Sommige onderzoeken vinden bepaalde typen RNA in weefsels, immuuncellen of bloed van mensen met post-COVID die een aanwijzing vormen voor virale replicatie, maar de precieze betekenis ervan is niet duidelijk.¹⁴ Bevindingen ten aanzien van virale persistentie zijn niet altijd consistent en ook ontbreekt in een deel van de onderzoeken een vergelijking met een adequate controlegroep.^{6,15,17}

1.1.3 Reactivatie van latente virussen

Ook is een hypothese dat reactivatie van latente virussen door een infectie met SARS-CoV-2 een rol speelt bij het ontstaan van post-COVID. Dit betreft onder andere reactivatie van het Epstein-Barr virus.^{3,4,6,9-11,13,19} Het is niet duidelijk of er sprake is van een direct verband,^{10,11,13} of dat een actieve Epstein-Barr virusinfectie bijvoorbeeld via een immuunverstoring zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van post-COVID.^{11,13,19}

1.1.4 Auto-immuniteit

Een andere hypothese is dat auto-immuniteit een rol speelt.^{3,4,6,10,11,20-23} Diverse onderzoeken vinden een relatie tussen de aanwezigheid van autoantistoffen en post-COVID symptomen.^{11,22,23} De mate van bewijs varieert voor de verschillende typen autoantistoffen.²³ Voor verschillende typen autoantistoffen geldt dat er ook onderzoeken zijn waarin geen significant verschil wordt gevonden tussen mensen met post-COVID en gezonde controlepersonen of mensen die hersteld zijn na COVID-19.^{22,23}

1.1.5 Overmatige mestcelactivatie

Een hypothese is dat overmatige mestcelactivatie een rol speelt bij post-COVID.^{11,24-28} Mestcellen zijn immuuncellen die door diverse stimuli geactiveerd kunnen worden, waaronder allergenen en micro-organismen.^{24,29} Bij overmatige mestcelactivatie in het kader van het zogenaamde mestcelactivatiesyndroom (MCAS) kunnen uiteenlopende klachten en verschijnselen optreden, waaronder jeuk, huiduitslag, het optreden van een gevoel van warmte en het rood worden van de huid (flushing), maag-darmklachten, kortademigheid, zwelling van de keel, hoofdpijn, verminderde concentratie en geheugen, vermoeidheid, angst en depressie, (bot)pijn, een snelle hartslag, een lage bloeddruk, een licht gevoel in het hoofd, (bijna) flauwvallen en een anafylactische reactie.^{24,29,30} In de wetenschappelijke literatuur bestaan verschillende visies ten aanzien van de vraag wat precies onder het MCAS verstaan kan worden en welke diagnostische criteria gehanteerd dienen te worden.³¹⁻³⁴

Aanwijzingen die er op dit moment zijn voor een link tussen mestcelactivatie en post-COVID zijn dat zowel in de longen als het bloed van mensen met COVID-19 bevindingen zijn gedaan die passend zijn bij mestcelactivatie,²⁷ dat er sprake is van overlap in symptomatologie tussen post-COVID en het MCAS,^{24,35} dat een deel van de mensen met post-COVID triggers van hun klachten beschrijven die overeenkomen met triggers beschreven voor het MCAS,^{24,36} en dat er aanwijzingen zijn dat een deel van de mensen met post-COVID baat heeft bij een behandeling gericht op (mediatoren van) mestcellen.²⁴ Er is beperkt biochemisch onderzoek gepubliceerd over mestcelactivatie bij mensen met post-COVID, waarbij bevindingen inconsistent zijn.³⁷⁻³⁹

1.2 Vasculaire veranderingen en veranderingen zenuwstelsel

Ook veranderingen in het vasculaire systeem zouden een rol kunnen spelen bij post-COVID. Er zijn onder andere aanwijzingen voor disfunctie van het vasculaire endotheel (de laag cellen die de binnenkant van de bloedvaten bekleedt),^{3,4,6,11,40} immuun-trombose^{4,6,11} en de vorming van microstolsels ('microclots').^{3,6,11,41-44} Over de 'microclot'-hypothese bestaat controverse in de wetenschappelijke literatuur.⁴⁵⁻⁵⁰ Wat betreft het zenuwstelsel zijn diverse veranderingen gevonden bij mensen met post-COVID. Zo zijn er aanwijzingen voor disfunctie of disregulatie van het autonome zenuwstelsel (disautonomie), met onder andere het posturaal orthostatisch tachycardie-syndroom als mogelijke uitingsvorm.^{4,6,51-56} Het autonome zenuwstelsel is verantwoordelijk voor de onbewuste regulatie van vele fysiologische processen, zoals de hartslag, bloeddruk, ademhaling en spijsvertering.⁵⁷ Ook zijn er onderzoeken waarin bij mensen met post-COVID een afname van de bloedstroom in de hersenen geobserveerd wordt⁵⁸ en onderzoeken waarin veranderingen in de structuur,⁵⁸ functie⁵⁸ of stofwisseling^{59,60} van de hersenen worden beschreven.

Een hypothese is dat neuro-inflammatie een rol speelt bij (neurocognitieve klachten van) post-COVID.^{3,6,10,11,61,62} Aanwijzingen voor neuro-inflammatie volgen onder andere uit dierexperimenteel onderzoek,^{3,11,62} bevindingen bij autopsie bij mensen die zijn overleden na COVID-19,^{11,62} en bevindingen bij beeldvormend onderzoek van de hersenen bij mensen met post-COVID.^{59,62-64} Neuro-inflammatie zou kunnen ontstaan door diverse, mogelijk met elkaar samenhangende mechanismen, waaronder directe invasie van het virus in het centrale zenuwstelsel, endotheel-inflammatie en disfunctie van de bloed-hersenbarrière, schade als gevolg van een cytokinestorm en auto-immuun mechanismen.¹⁰ Bij de neurocognitieve klachten van post-COVID zou ook een tekort aan serotonine een rol kunnen spelen,^{65,66} hoewel ook op dit gebied controverse bestaat in de wetenschappelijke literatuur.⁶⁷

1.3 Veranderingen stofwisseling en spieren

Ook is een hypothese dat veranderingen in de stofwisseling een rol spelen. Met name is er aandacht voor een mogelijke rol van mitochondriële disfunctie.^{6,9,68} Mitochondriën worden ook wel omschreven als energiecentrales van de cellen. Disfunctie van mitochondriën kan onder andere leiden tot verminderde energieproductie en verhoogde productie van reactieve zuurstofcomponenten (oxidatieve stress).⁶⁸ Bij mensen met post-COVID zijn er onder andere in mononucleaire cellen in perifeer bloed^{68,69} en in skeletspieren⁶⁹⁻⁷¹ bevindingen gedaan die zouden kunnen wijzen op mitochondriële disfunctie. Ook zijn andere veranderingen in skeletspieren aangetroffen.^{71,72} In de wetenschappelijke literatuur bestaat controverse over de vraag in hoeverre sommige geobserveerde veranderingen in skeletspieren het gevolg kunnen zijn van

deconditionering.⁷³⁻⁷⁶ Een hypothese is dat mitochondriële disfunctie en andere veranderingen in de spieren een rol spelen bij post-exertionele malaise.⁷¹ Voorts zouden verstoringen in de stofwisseling van tryptofaan een rol kunnen spelen bij post-COVID. Tryptofaan is een essentieel aminozuur dat een voorloper is van onder andere serotonine.^{66,77}

1.4 Veranderingen HPA-as en microbioom

Hoewel niet alle onderzoeken in dezelfde richting wijzen,⁷⁸ zouden ook veranderingen in de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA-)as een rol kunnen spelen bij post-COVID.^{78,79} Daarnaast zijn ook andere hormonale veranderingen geobserveerd.^{78,79}

De darm-hersen-as is een complex, bidirectioneel communicatienetwerk tussen de darm en de hersenen, waar de HPA-as onder andere deel van uit maakt. Een van de hypothesen is dat een infectie met SARS-CoV-2 via veranderingen in het microbioom van de darm leidt tot verstoring van de darm-hersen-as.^{6,80,81} Bij mensen met post-COVID zijn er onder andere veranderingen in de samenstelling en de diversiteit van het darm-microbiom gevonden.^{10,80-83} Op dit moment is het echter onduidelijk of er sprake is van een oorzakelijk verband met post-COVID.^{10,80,81,83}

1.5 Orgaanschade

Uit verschillende onderzoeken komen radiologische afwijkingen in organen naar voren bij een deel van de mensen die COVID-19 hebben doorgemaakt, bijvoorbeeld in het hart of de longen.^{3,5,11,84} Er wordt niet altijd een relatie gevonden tussen radiologische bevindingen en de aanwezigheid van langdurige klachten.^{5,11,84} Radiologische afwijkingen zijn mogelijk zonder langdurige klachten, en andersom.¹¹

1.6 Overige factoren

Mogelijk kan een disfunctionele ademhaling, oftewel een verstoord ademhalingspatroon, bij een deel van de mensen met post-COVID bijdragen aan klachten als persisterende benauwdheid of een verminderd inspanningsvermogen.⁸⁵⁻⁹⁴ Onderzoeken zijn echter veelal ongecontroleerd, en er is op dit moment geen uniform gehanteerde definitie voor een disfunctionele ademhaling.⁹⁵

Een systematische review met meta-analyse vond dat mensen met post-COVID hogere niveaus van angst en depressie hadden dan controlepersonen en dat angst en depressie ook voorspellende factoren waren voor het optreden van post-COVID. Wel was er sprake van grote heterogeniteit en aanwijzingen voor publicatiebias in (een deel van) de analyses, verschillen in methodologie tussen de onderzoeken en in sommige onderzoeken methodologische beperkingen. De auteurs geven aan dat geen

conclusies getrokken kunnen worden ten aanzien van causaliteit. Er is weinig onderzoek gedaan naar de relatie van post-COVID met psychologische constructen anders dan angst en depressie.⁹⁶

Er is ook beperkt onderzoek gedaan naar de relatie met genetische factoren. Mogelijk dragen bepaalde genetische variaties bij aan een verhoogd risico op post-COVID.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Verder zijn er enkele onderzoeken waarin bepaalde epigenetische veranderingen in verband zijn gebracht met post-COVID.¹⁰¹ Epigenetische veranderingen zijn aanpassingen in de activiteit van genen, zonder dat er sprake is van veranderingen in de DNA-volgorde.

1.7 Beperkingen wetenschappelijke literatuur

In de wetenschappelijke literatuur ten aanzien van de mogelijke werkingsmechanismen achter post-COVID is sprake van verschillen tussen onderzoeken wat betreft onder andere de gehanteerde onderzoekspopulaties en definitie van post-COVID. Ook is op te merken dat een deel van de onderzoeken methodologische beperkingen heeft, zoals een kleine onderzoeksgroep, een cross-sectionele onderzoeksopzet, onvoldoende correctie voor mogelijk verstorende variabelen en/of het ontbreken van een adequate controlegroep. Verder zijn de meeste onderzoeken gericht op 1 specifiek mogelijk werkingsmechanisme en niet op de mogelijke samenhang met andere werkingsmechanismen, waardoor inzicht hierin beperkt is. Daarnaast wordt niet altijd onderscheid gemaakt tussen de groep mensen die ernstig ziek geweest is tijdens de acute fase van COVID-19 en de groep mensen bij wie dit niet het geval is geweest. Dit onderscheid is vanuit pathofysiologisch opzicht echter mogelijk wel relevant. Tot slot zijn bevindingen niet altijd consistent, wat mogelijk onder andere te maken heeft met verschillen in opzet en uitvoering van de onderzoeken en dat onderzoeken veelal onvoldoende rekening houden met de heterogeniteit van post-COVID. Als gevolg van dit laatste is het ook nog niet duidelijk in hoeverre er een relatie is tussen specifieke fenotypen van post-COVID en specifieke werkingsmechanismen.

Literatuur

- 1 Vlaming-van Eijk LE, Tang G, Bourgonje AR, den Dunnen WFA, Hillebrands JL, van Goor H. *Post-COVID-19 condition: clinical phenotypes, pathophysiological mechanisms, pathology, and management strategies*. J Pathol 2025; 266(4-5): 369-389.
- 2 Komaroff AL, Dantzer R. *Causes of symptoms and symptom persistence in long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. Cell Rep Med 2025; 6(8): 102259.
- 3 Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. *Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations*. Nat Rev Microbiol 2023; 21(3): 133-146.
- 4 Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JZ. *Long COVID: a clinical update*. Lancet 2024; 404(10453): 707-724.
- 5 Komaroff AL, Lipkin WI. *ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature*. Front Med (Lausanne) 2023; 10: 1187163.
- 6 Peluso MJ, Deeks SG. *Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics*. Cell 2024; 187(20): 5500-5529.
- 7 Almulla AF, Thipakorn Y, Zhou B, Vojdani A, Maes M. *Immune activation and immune-associated neurotoxicity in Long-COVID: A systematic review and meta-analysis of 103 studies comprising 58 cytokines/chemokines/growth factors*. Brain Behav Immun 2024; 122: 75-94.
- 8 Thomas C, Faghy MA, Chidley C, Phillips BE, Bewick T, Ashton RE. *Blood Biomarkers of Long COVID: A Systematic Review*. Mol Diagn Ther 2024; 28(5): 537-574.
- 9 Gupta G, Buonsenso D, Wood J, Mohandas S, Warburton D. *Mechanistic Insights Into Long Covid: Viral Persistence, Immune Dysregulation, and Multi-Organ Dysfunction*. Compr Physiol 2025; 15(3): e70019.
- 10 Untersmayr E, Venter C, Smith P, Rohrhofer J, Ndwandwe C, Schwarze J, et al. *Immune Mechanisms Underpinning Long COVID: Collegium Internationale Allergologicum Update 2024*. Int Arch Allergy Immunol 2024; 185(5): 489-502.
- 11 Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. *The immunology of long COVID*. Nat Rev Immunol 2023; 23(10): 618-634.
- 12 Bayarri-Olmos R, Bain W, Iwasaki A. *The role of complement in long COVID pathogenesis*. JCI Insight 2025; 10(16): e194314.

- 13 Chen B, Julg B, Mohandas S, Bradfute SB, Recover Mechanistic Pathways Task Force. *Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID*. *Elife* 2023; 12: e86015.
- 14 Proal AD, Aleman S, Bomsel M, Brodin P, Buggert M, Cherry S, et al. *Targeting the SARS-CoV-2 reservoir in long COVID*. *Lancet Infect Dis* 2025; 25(5): e294-e306.
- 15 Liu S, Guo Y, Wang F-S. *Viral persistence in long COVID: Research advances and treatment strategies*. *Infectious Diseases & Immunity* 2025; 5(4): 272-288.
- 16 Proal AD, VanElzakker MB, Aleman S, Bach K, Boribong BP, Buggert M, et al. *SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)*. *Nat Immunol* 2023; 24(10): 1616-1627.
- 17 Fernandez-de-Las-Penas C, Torres-Macho J, Macasaet R, Velasco JV, Ver AT, Culasino Carandang THD, et al. *Presence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 survivors with post-COVID symptoms: a systematic review of the literature*. *Clin Chem Lab Med* 2024; 62(6): 1044-1052.
- 18 Buonsenso D, Tantisira KG. *Long COVID and SARS-CoV-2 persistence: new answers, more questions*. *Lancet Infect Dis* 2024; 24(8): 796-798.
- 19 Gaspar Z, Szabo BG, Cegledi A, Lakatos B. *Human herpesvirus reactivation and its potential role in the pathogenesis of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*. *Geroscience* 2024; 47(1): 167-187.
- 20 Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. *Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID*. *Viruses* 2023; 15(2): 400.
- 21 Notarte KI, Carandang THDC, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Manalo GN, et al. *Autoantibodies in COVID-19 survivors with post-COVID symptoms: a systematic review*. *Front Immunol* 2024; 15: 1428645.
- 22 Talwar S, Harker JA, Openshaw PJM, Thwaites RS. *Autoimmunity in long COVID*. *J Allergy Clin Immunol* 2025; 155(4): 1082-1094.
- 23 Wilhelm F, Cadamuro J, Mink S. *Autoantibodies in long COVID: a systematic review*. *Lancet Infect Dis* 2025: Epub 2025 Sep 2029.
- 24 Arun S, Storan A, Myers B. *Mast cell activation syndrome and the link with long COVID*. *Br J Hosp Med (Lond)* 2022; 83(7): 1-10.
- 25 Sumantri S, Rengganis I. *Immunological dysfunction and mast cell activation syndrome in long COVID*. *Asia Pac Allergy* 2023; 13(1): 50-53.
- 26 Ozdemir O, Kasimoglu G, Bak A, Sutluoglu H, Savasan S. *Mast cell activation syndrome: An up-to-date review of literature*. *World J Clin Pediatr* 2024; 13(2): 92813.

- 27 Theoharides TC, Twahir A, Kempuraj D. *Mast cells in the autonomic nervous system and potential role in disorders with dysautonomia and neuroinflammation*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132(4): 440-454.
- 28 Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. *Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome*. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 327-332.
- 29 Theoharides TC, Valent P, Akin C. *Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders*. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 163-172.
- 30 Akin C. *Mast cell activation syndromes*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(2): 349-355.
- 31 Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Buchanan AD, et al. *Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global "consensus-2"*. *Diagnosis (Berl)* 2021; 8(2): 137-152.
- 32 Gulen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. *Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(11): 3918-3928.
- 33 Akin C, Gulen T. *Mast cell activation syndrome*. *BMJ Best Practice*, 2023.
- 34 Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, Gulen T, Brockow K, Alvarez-Twose I, et al. *Global Classification of Mast Cell Activation Disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(8): 1941-1950.
- 35 Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. *Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID*. *Int J Infect Dis* 2021; 112: 217-226.
- 36 Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019.
- 37 Wechsler JB, Butuci M, Wong A, Kamboj AP, Youngblood BA. *Mast cell activation is associated with post-acute COVID-19 syndrome*. *Allergy* 2022; 77(4): 1288-1291.
- 38 Lenning OB, Jonsson G, Grimstad T, Janssen EAM, Braut GS, Berven F, et al. *No signs of mast cell involvement in long-COVID: A case-control study*. *Scand J Immunol* 2024; 100(5): e13407.
- 39 Hadak A, Premec D, Perkovic M, Dolenc V, Bozan M, Nedeljkovic V, et al. *Serum tryptase levels in patients with post-acute COVID-19 syndrome*. *Bratisl Lek Listy* 2024; 125(5): 318-321.
- 40 Santoro L, Zaccone V, Falsetti L, Ruggieri V, Danese M, Miro C, et al. *Role of Endothelium in Cardiovascular Sequelae of Long COVID*. *Biomedicines* 2023; 11(8): 2239.

- 41 Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. *Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin*. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 172.
- 42 Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, et al. *Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC)*. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 148.
- 43 Kruger A, Vlok M, Turner S, Venter C, Laubscher GJ, Kell DB, et al. *Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a failed fibrinolytic system*. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 190.
- 44 Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. *Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation*. *Trends Endocrinol Metab* 2023; 34(6): 321-344.
- 45 Connors JM, Ariens RAS. *Uncertainties about the roles of anticoagulation and microclots in postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection*. *J Thromb Haemost* 2023; 21(10): 2697-2701.
- 46 Fox T, Hunt BJ, Ariens RA, Towers GJ, Lever R, Garner P, et al. *Plasmapheresis to remove amyloid fibrin(ogen) particles for treating the post-COVID-19 condition*. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 7(7): CD015775.
- 47 Kell DB, Khan MA, Pretorius E. *Fibrinolytic microclots in long COVID: assessing the actual evidence properly*. *Res Pract Thromb Haemost* 2024; 8(7): 102566.
- 48 Hunt BJ, Kuehn R, Fox T, Carson A, Scandrett K, Davey Smith G, et al. *Challenging the current hypothesis that thrombosis is responsible for the post-COVID-19 condition*. *Res Pract Thromb Haemost* 2024; 8(4): 102442.
- 49 Iba T, Connors JM, Levy JH. *What Role Does Microthrombosis Play in Long COVID?* *Semin Thromb Hemost* 2024; 50(4): 527-536.
- 50 Kell DB, Khan MA, Laubscher GJ, Pretorius E. *Uncertainties about the roles of anticoagulation and microclots in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: comment from Kell et al*. *J Thromb Haemost* 2024; 22(2): 565-568.
- 51 Fedorowski A, Olsen MF, Nikesjo F, Janson C, Bruchfeld J, Lerm M, et al. *Cardiorespiratory dysautonomia in post-COVID-19 condition: Manifestations, mechanisms and management*. *J Intern Med* 2023; 294(5): 548-562.
- 52 Fedorowski A, Sutton R. *Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20(5): 281-282.

- 53 Gomez-Moyano E, Rodriguez-Capitan J, Gaitan Roman D, Reyes Bueno JA, Villalobos Sanchez A, Espildora Hernandez F, et al. *Postural orthostatic tachycardia syndrome and other related dysautonomic disorders after SARS-CoV-2 infection and after COVID-19 messenger RNA vaccination*. *Front Neurol* 2023; 14: 1221518.
- 54 Fedorowski A, Fanciulli A, S.R. R, Sheldon R, Shibao CA, Sutton R. *Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden*. *Nat Rev Cardiol* 2024; 21(6): 379-395.
- 55 Stahlberg M, Mahdi A, Johansson M, Fedorowski A, Olshansky B. *Cardiovascular dysautonomia in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2024; 35(3): 608-617.
- 56 Goldstein DS. *Post-COVID dysautonomias: what we know and (mainly) what we don't know*. *Nat Rev Neurol* 2024; 20(2): 99-113.
- 57 Espinosa-Gonzalez AB, Master H, Gall N, Halpin S, Rogers N, Greenhalgh T. *Orthostatic tachycardia after covid-19*. *BMJ* 2023; 380: e073488.
- 58 Mohammadi S, Ghaderi S. *Post-COVID-19 conditions: a systematic review on advanced magnetic resonance neuroimaging findings*. *Neurol Sci* 2024; 45(5): 1815-1833.
- 59 Guedj E, Cionca A, Peron JA, Ayubcha C, Assal F, Horowitz T, et al. *Long Coronavirus Disease and the Brain: Molecular Neuroimaging Insights into Neurologic and Psychiatric Sequelae*. *PET Clin* 2025; 20(1): 39-55.
- 60 Siqueira IFB, Figueiredo LA, Fernandes CEM, Cintra LP, de Oliveira GF, Rios MA, et al. *Metabolic brain changes in post-acute COVID-19: systematic review and meta-analysis of [18F]-FDG-PET findings*. *Brain Struct Funct* 2025; 230(7): 128.
- 61 Ong IZ, Kolson DL, Schindler MK. *Mechanisms, Effects, and Management of Neurological Complications of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (NC-PASC)*. *Biomedicines* 2023; 11(2): 377.
- 62 Dos Reis RS, Selvam S, Ayyavoo V. *Neuroinflammation in Post COVID-19 Sequelae: Neuroinvasion and Neuroimmune Crosstalk*. *Rev Med Virol* 2024; 34(6): e70009.
- 63 Braga J, Lepira M, Kish SJ, Rusjan PM, Nasser Z, Verhoeff N, et al. *Neuroinflammation After COVID-19 With Persistent Depressive and Cognitive Symptoms*. *JAMA Psychiatry* 2023; 80(8): 787-795.
- 64 VanElzakker MB, Bues HF, Brusafferri L, Kim M, Saadi D, Ratai EM, et al. *Neuroinflammation in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) as assessed by [(11)C]PBR28 PET correlates with vascular disease measures*. *Brain Behav Immun* 2024; 119: 713-723.

- 65 Wong AC, Devason AS, Umana IC, Cox TO, Dohnalova L, Litichevskiy L, et al. *Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection*. *Cell* 2023; 186(22): 4851–4867.
- 66 Rus CP. *Disruptions in serotonin- and kynurenine pathway metabolism in post-COVID: biomarkers and treatment*. *Front Neurol* 2025; 16: 1532383.
- 67 Anderson GM, Cook EH, Blakely RD, Sutcliffe JS, Veenstra-VanderWeele J. *Long COVID-19 and Peripheral Serotonin: A Commentary and Reconsideration*. *J Inflamm Res* 2024; 17: 2169-2172.
- 68 Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavori L, Erdo-Bonyar S, et al. *Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches*. *Geroscience* 2024; 46(5): 5267-5286.
- 69 Madsen HB, Durhuus JA, Andersen O, Straten PT, Rahbech A, Desler C. *Mitochondrial dysfunction in acute and post-acute phases of COVID-19 and risk of non-communicable diseases*. *NPJ Metab Health Dis* 2024; 2(1): 36.
- 70 Scheibenbogen C, Wirth KJ. *Key Pathophysiological Role of Skeletal Muscle Disturbance in Post COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Accumulated Evidence*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2025; 16(1): e13669.
- 71 Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. *Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID*. *Nat Commun* 2024; 15(1): 17.
- 72 Tryfonos A, Jornaker G, Rundqvist H, Pourhamidi K, Melin M, Wallin H, et al. *Muscle Abnormalities in Nonhospitalised Patients With Post-COVID-19 Condition*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2025; 16(5): e70085.
- 73 Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. *Reply: Muscle abnormalities in Long COVID*. *Nat Commun* 2025; 16(1): 1491.
- 74 Ranque B, Garner P, Allenbach Y, Hupin D, David AS, Wade D, et al. *Reply: Muscle abnormalities in Long COVID*. *Nat Commun* 2025; 16(1): 1490.
- 75 Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. *Reply to: Should we be careful with exercise in post-exertional malaise after Long COVID?* *Nat Commun* 2025; 16(1): 1725.
- 76 Saris CGJ, van Engelen BGM, Janssen MCH, Kusters B, Rodenburg RJT, Sluijs DE, et al. *Should we be careful with exercise in post-exertional malaise after long COVID?* *Nat Commun* 2025; 16(1): 1724.
- 77 Almulla AF, Thipakorn Y, Zhou B, Vojdani A, Paunova R, Maes M. *The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in long COVID disease: A systematic review and meta-analysis*. *Neuroscience* 2024; 563: 268-277.

- 78 di Filippo L, Franzese V, Santoro S, Doga M, Giustina A. *Long COVID and pituitary dysfunctions: a bidirectional relationship?* Pituitary 2024; 27(6): 955-969.
- 79 Taieb A, Nassim BHS, Asma G, Jabeur M, Ghada S, Asma BA. *The Growing Understanding of the Pituitary Implication in the Pathogenesis of Long COVID-19 Syndrome: A Narrative Review.* Adv Respir Med 2024; 92(1): 96-109.
- 80 Fallah A, Sedighian H, Kachuei R, Fooladi AAI. *Human microbiome in post-acute COVID-19 syndrome (PACS).* Curr Res Microb Sci 2025; 8: 100324.
- 81 Caliman-Sturdza OA, Hamamah S, Iatcu OC, Lobiuc A, Bosancu A, Covasa M. *Microbiome and Long COVID-19: Current Evidence and Insights.* Int J Mol Sci 2025; 26(20): 10120.
- 82 Alvarez-Santacruz C, Tyrkalska SD, Candel S. *The Microbiota in Long COVID.* Int J Mol Sci 2024; 25(2): 1330.
- 83 Scheithauer TPM, Montijn RC, Mieremet A. *Gut microbe-host interactions in post-COVID syndrome: a debilitating or restorative partnership?* Gut Microbes 2024; 16(1): 2402544.
- 84 Diar Bakerly N, Smith N, Darbyshire JL, Kwon J, Bullock E, Baley S, et al. *Pathophysiological Mechanisms in Long COVID: A Mixed Method Systematic Review.* Int J Environ Res Public Health 2024; 21(4): 473.
- 85 Fresard I, Genecand L, Altarelli M, Gex G, Vremaroiu P, Vremaroiu-Coman A, et al. *Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in 'long COVID' patients with persistent dyspnoea.* BMJ Open Respir Res 2022; 9(1): e001126.
- 86 Ritter O, Noureddine S, Laurent L, Roux P, Westeel V, Barnig C. *Unraveling persistent dyspnea after mild COVID: insights from a case series on hyperventilation provocation tests.* Front Physiol 2024; 15: 1394642.
- 87 Von Gruenewaldt A, Nylander E, Hedman K. *Classification and occurrence of an abnormal breathing pattern during cardiopulmonary exercise testing in subjects with persistent symptoms following COVID-19 disease.* Physiol Rep 2022; 10(4): e15197.
- 88 Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, et al. *Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Netw Open 2022; 5(10): e2236057.
- 89 Van Voorthuizen EL, van Helvoort HAC, Peters JB, van den Heuvel MM, van den Borst B. *Persistent Exertional Dyspnea and Perceived Exercise Intolerance After Mild COVID-19: A Critical Role for Breathing Dysregulation?* Phys Ther 2022; 102(10): pzac105.
- 90 Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, Vidal-Petiot E, et al. *Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors.* Eur Respir J 2021; 58(2): 2101578.

- 91 Da Silveira AD, Scolari FL, Saadi MP, Brahmbhatt DH, Milani M, Milani JGPO, et al. *Long-term reduced functional capacity and quality of life in hospitalized COVID-19 patients*. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1289454.
- 92 Altmann CH, Zvonova E, Richter L, Schuller PO. *Pulmonary recovery directly after COVID-19 and in Long-COVID*. *Respir Physiol Neurobiol* 2023; 315: 104112.
- 93 Genecand L, Altarelli M, Binkova A, Loew S, Vaudan S, Gex G, et al. *Dysfunctional breathing symptoms, functional impact and quality of life in patients with long COVID-19: a prospective case series*. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10(1): e001770.
- 94 Nugent K, Berdine G. *Dyspnea and long COVID patients*. *Am J Med Sci* 2024; 368(4): 399-404.
- 95 Ruane LE, Denton E, Bardin PG, Leong P. *Dysfunctional breathing or breathing pattern disorder: New perspectives on a common but clandestine cause of breathlessness*. *Respirology* 2024; 29(10): 863-866.
- 96 Engelmann P, Reinke M, Stein C, Salzmann S, Lowe B, Toussaint A, et al. *Psychological factors associated with Long COVID: a systematic review and meta-analysis*. *EClinicalMedicine* 2024; 74: 102756.
- 97 Lammi V, Nakanishi T, Jones SE, Andrews SJ, Karjalainen J, Cortés B, et al. *Genome-wide association study of long COVID*. *Nat Genet* 2025; 57(6): 1402–1417.
- 98 Ruß A-K, Schreiber S, Lieb W, Vehreschild JJ, Heuschmann PU, Illig T, et al. *Genome-wide association study of post COVID-19 syndrome in a population-based cohort in Germany*. *Scientific Reports* 2025; 15(1): 15791.
- 99 Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Gil-Crujera A, Gómez-Sánchez SM, Díaz-Gil G. *Are ACE2 rs2285666 and TMPRSS2 rs12329760 polymorphisms a risk factor for the development of Post-COVID-19 condition?* *Eur J Intern Med* 2025; 139: 106401.
- 100 Beuren T, Ferrari F, Franzoni LT, Goulart CdL, Val F, Cipriano G, et al. *Exploring the interplay between host genetics and acute and long COVID: A narrative review*. *Clinics* 2025; 80: 100708.
- 101 Shekhar Patil M, Richter E, Fanning L, Hendrix J, Wyns A, Barrero Santiago L, et al. *Epigenetic changes in patients with post-acute COVID-19 symptoms (PACS) and long-COVID: A systematic review*. *Expert Rev Mol Med* 2024; 26: e29.

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid. De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



U kunt dit document downloaden van gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Werkingsmechanismen post-COVID.
Achtergronddocument bij Post-COVID.
Den Haag: Gezondheidsraad 2026; publicatienr. 2026/04A1.

Auteursrecht voorbehouden